

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
6. Juni 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
WO 02/44137 A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07C 271/22,  
235/34, C07D 213/79, 213/81, 213/82, A61K 31/325,  
31/4402, 31/4406, A61P 9/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/13294

(22) Internationales Anmeldedatum:  
17. November 2001 (17.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
100 59 418.2 30. November 2000 (30.11.2000) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND  
GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 65929 Frankfurt  
(DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,  
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,  
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,  
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,  
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,  
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GI,  
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,  
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,  
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),  
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

— mit internationalem Recherchenbericht

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen  
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on  
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe  
der PCT-Gazette verwiesen.*

(72) Erfinder: PEUKERT, Stefan; Heiligkreuzgasse 9a,  
60313 Frankfurt (DE). BRENDEL, Joachim; Land-  
grabenstrasse 23, 61118 Bad Vilbel (DE). HEMMERLE,  
Horst; Oranienstrasse 11a, 65812 Bad Soden (DE).  
KLEEMANN, Heinz-Werner; Mainstrasse 29, 65474  
Bischofsheim (DE).

(54) Title: ORTHO-SUBSTITUTED AND META-SUBSTITUTED BIS-ARYL COMPOUNDS, METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF, THEIR USE AS A MEDICAMENT, AND PHARMACEUTICAL PREPARATIONS CONTAINING THESE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: ORTHO, META-SUBSTITUIERTE BISARYLVERBINDUNGEN, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG, IHRE VERWENDUNG ALS MEDIKAMENT SOWIE SIE ENTHALTENDE PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN

(57) Abstract: The invention relates to compounds of formula (I), wherein A1 to A8, R(1), R(2), R(3), R(4), R(30) and R(31) have the meanings as cited in the patent claims. These compounds are especially well-suited for use as novel antiarrhythmic active substances, in particular, for the treatment and prophylaxis of atrial arrhythmias, e.g. atrial fibrillations (AF) or atrial flutters.

(57) Zusammenfassung: Ortho, meta-substituierte Bisarylverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament sowie sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen Verbindungen der Formel (I) worin A1 bis A8, R(1), R(2), R(3), R(4), R(30) und R(31) die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, sind ganz besonders geeignet als neuartige antiarrhythmische Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Vorhof-Arrhythmien, z.B. Vorhofflimmern (atriale Fibrillation, AF) oder Vorhoff-Flattern (atriales Flattern).



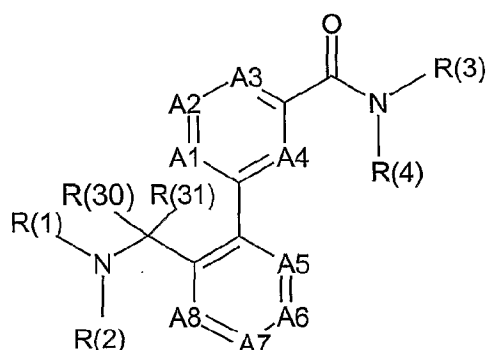
WO 02/44137 A1

## Beschreibung

Ortho, meta-substituierte Bisarylverbindungen, Verfahren zu ihrer Herstellung,  
 5 ihre Verwendung als Medikament sowie sie enthaltende pharmazeutische  
 Zubereitungen

Die vorliegende Erfindung betrifft ortho, meta-substituierte  
 Bisarylverbindungen der Formel I,

10



worin bedeuten:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8

15 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR<sup>5</sup>, wobei mindestens  
 vier dieser Gruppen CH bedeuten;

R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11), C(O)NR(12)R(13) oder C(S)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

20 x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) oder SO<sub>2</sub>Me  
 bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5,  
 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>F,

25 CHF<sub>2</sub>, OR(15), SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl,

- Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,
- wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub> oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;
- R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;
- R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16);  
y 0, 1, 2, 3 oder 4,  
wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO<sub>2</sub>Me bedeutet;
- R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, OR(17), SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend

aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>,  
 COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy  
 mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,  
 Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino.

5 R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl  
 mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-  
 Pyridyl,

wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl  
 unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3  
 10 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe  
 bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,  
 COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3  
 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-  
 Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl  
 15 und Methylsulfonylamino;

oder

R(3) CHR(18)R(19);

R(18) Wasserstoff oder C<sub>z</sub>H<sub>2z</sub>-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben  
 definiert ist;

20 z 0, 1, 2 oder 3;

R(19) COOH, CONH<sub>2</sub>, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH<sub>2</sub>OH;

R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-  
 CF<sub>3</sub> oder C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub>-Phenyl,

wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder  
 25 substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt  
 aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>,  
 NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl  
 mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder  
 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,  
 30 Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

v 0, 1, 2 oder 3;

w 0, 1, 2 oder 3;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;

oder

5 R(3) und R(4)

gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine Methylengruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

10 R(5) F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino, wobei für den Fall, dass mehrere Reste A1 bis A8 die Bedeutung CR(5) haben, die Reste R(5) unabhängig voneinander definiert sind;

R(30) und R(31)

15 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

oder

R(30) und R(31)

20 gemeinsam eine Kette von 2 Methylengruppen sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der bedeuten:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei mindestens 4 dieser Gruppen CH bedeuten;

25 R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet

30 R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, OR(15), Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3,

- 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,  
 wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl  
 und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind  
 oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten  
 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br,  
 I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe,  
 NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy  
 mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,  
 Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5
- 10 R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit  
 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub> oder Phenyl, das  
 unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3  
 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe  
 bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,  
 15 COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2,  
 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-  
 Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl  
 und Methylsulfonylamino;
- R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;
- 20 R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;
- R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16);  
 y 0, 1, 2, 3 oder 4;  
 wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO<sub>2</sub>Me bedeutet;
- 25 R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8,  
 9, C-Atomen, CF<sub>3</sub>, OR(17), SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl  
 oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-  
 Atomen,  
 wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige  
 Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2  
 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend  
 aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>,  
 30 COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy

- mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5 R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,
- wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 10 oder
- 15 R(3) CHR(18)R(19);
- R(18) Wasserstoff oder C<sub>z</sub>H<sub>2z</sub>-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;
- z 0, 1, 2 oder 3;
- R(19) CONH<sub>2</sub>, CONR(20)R(21), COOR(22), CH<sub>2</sub>OH;
- 20 R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-CF<sub>3</sub> oder C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub>-Phenyl,
- wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 25 v 0, 1, 2 oder 3;
- 30 w 0, 1, 2 oder 3;
- R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
- R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;

R(5) F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;

5 R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

oder

R(30) und R(31)

10 eine Kette von 2 Methylengruppen

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder

15 CR(5), wobei höchstens zwei dieser Gruppen A1 - A8 Stickstoff bedeuten und mindestens 4 dieser Gruppen CH bedeuten.

Ebenfalls bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder

20 CR(5), wobei höchstens zwei dieser Gruppen Stickstoff bedeuten und mindestens 4 dieser Gruppen CH bedeuten;

R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

25 x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, OR(15), Phenyl, Naphthyl, Biphenylyl, Furyl, Thienyl  
30 oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,



- 5 wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenylyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 10 R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub> oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 15 R(13) Wasserstoff;
- R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 C-Atomen R(3);
- 20 R(3) CHR(18)R(19);
- R(18) Wasserstoff oder C<sub>2</sub>H<sub>22</sub>-R(16);
- R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, OR(17), SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger
- 25 Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 30

z 0, 1, 2 oder 3;

R(19) CONH<sub>2</sub>, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH<sub>2</sub>OH;

R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C<sub>V</sub>H<sub>2V</sub>-  
CF<sub>3</sub> oder C<sub>W</sub>H<sub>2W</sub>-Phenyl,

5 wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder  
substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt  
aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>,  
NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl  
mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder  
10 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,  
Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

v 0, 1, 2 oder 3;

w 0, 1, 2 oder 3;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

15 R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(5) F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1,  
2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,  
Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;

20 R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl  
sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten:

25 A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8

unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei höchstens eine  
dieser Gruppen Stickstoff bedeutet und mindestens 5 dieser Gruppen CH  
bedeuten;

R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

30 R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig von einander C<sub>X</sub>H<sub>2X</sub>-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4;

- 5 R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,
- 10 wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 15 R(13) Wasserstoff;  
R(2) Wasserstoff oder Methyl;  
R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16);  
y 0, 1, 2, 3 oder 4;  
wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) bedeutet;
- 20 R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, OR(17), SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,
- 25 wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 30 R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,

5 wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl  
 unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3  
 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe  
 bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe,  
 CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-  
 Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,  
 Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und  
 Methylsulfonylamino;

R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;

10 R(5) F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1,  
 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,  
 Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl;

15 sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze

Speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten:

A4 CH oder Stickstoff;

A1, A2, A3, A5, A6, A7 und A8

20 unabhängig voneinander CH oder CR(5), wobei mindestens 5 dieser  
 Gruppen CH bedeuten.

Ganz speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten:

R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

25 R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

x 0, 1, 2 oder 3;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9,  
 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl oder Pyridyl,

30 wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder  
 substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt  
 aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>,

OCF<sub>3</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder  
 Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(13) Wasserstoff;

R(2) Wasserstoff;

5 R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16),

y 0, 1 oder 2;

R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, C-Atomen, Cycloalkyl mit, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub>,  
 Phenyl, oder Pyridyl,

10 wobei Phenyl, und Pyridyl unsubstituiert sind oder  
 substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der  
 Gruppe bestehend aus F, Cl, CF<sub>3</sub>, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-  
 Atomen und Alkoxy mit 1, 2, C-Atomen;

R(4) Wasserstoff;

15 R(5) F, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-  
 Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl;  
 sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

20 Noch spezieller bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten:

R(1) C(O)OR(9) oder COR(11);

R(9) und R(11)

unabhängig voneinander C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

x 0, 1, 2 oder 3;

25 R(14) Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen oder Phenyl,

wobei Phenyl unsubstituiert sind oder substituiert mit  
 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe  
 bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, Alkyl mit  
 1, 2, 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-  
 30 Atomen;

R(2) Wasserstoff

R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16);

- y 0, 1 oder 2;  
R(16) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen,  
Phenyl oder Pyridyl,  
wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert  
mit 1, 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe  
bestehend aus F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-  
Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;  
R(4) Wasserstoff,  
R(5) F, Cl, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;  
R(30) und R(31)  
Wasserstoff;  
sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Die Erfindung betrifft auch die Herstellung der Verbindungen I und ihre Verwendung,  
insbesondere in Arzneimitteln.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind bisher nicht bekannt.  
Sie wirken auf den sogenannten Kv1.5-Kalium-Kanal und inhibieren einen als  
„ultra-rapidly activating delayed rectifier“ bezeichneten Kaliumstrom im  
humanen Herzvorhof. Die Verbindungen sind deshalb ganz besonders  
geeignet als neuartige antiarrhythmische Wirkstoffe, insbesondere zur  
Behandlung und Prophylaxe von Vorhof-Arrhythmien, z.B. Vorhof-Flimmern  
(atriale Fibrillation, AF) oder Vorhof-Flattern (atriaes Flattern).

Vorhof-Flimmern (AF) und Vorhof-Flattern sind die häufigsten anhaltenden  
Herzarrhythmien. Das Auftreten erhöht sich mit zunehmenden Alter und führt  
häufig zu fatalen Folgeerscheinungen, wie zum Beispiel Gehirnschlag. AF  
betrifft ca. 1 Millionen Amerikaner jährlich und führt zu mehr als 80.000  
Schlaganfällen jedes Jahr in den USA. Die zur Zeit gebräuchlichen  
Antiarrhythmika der Klasse I und III reduzieren die Wiederauftrittsrate von AF,  
finden aber wegen ihrer potentiellen proarrhythmischen Nebenwirkungen nur  
eingeschränkte Anwendung. Deshalb besteht eine hohe medizinische

Notwendigkeit für die Entwicklung besserer Medikamente zur Behandlung atrialer Arrhythmien (S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094 - 1106; „Newer developments in the management of atrial fibrillation“).

- 5 Es wurde gezeigt, dass den meisten supraventrikulären Arrhythmien sogenannte „Reentry“ Erregungswellen unterliegen. Solche Reentries treten dann auf, wenn das Herzgewebe eine langsame Leitfähigkeit und gleichzeitig sehr kurze Refraktärperioden besitzt. Das Erhöhen der myokardialen Refraktärzeit durch Verlängerung des Aktionspotentials ist ein anerkannter
- 10 Mechanismus, um Arrhythmien zu beenden bzw. deren Entstehen zu verhindern (T.J. Colatsky et al, Drug Dev. Res. 19, 1990, 129 - 140; „Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action“). Die Länge des Aktionspotentials wird im wesentlichen bestimmt durch das Ausmaß repolarisierender  $K^+$ -Ströme, die über verschiedene  $K^+$ -Kanäle aus der Zelle
- 15 herausfließen. Eine besonders große Bedeutung wird hierbei dem sogenannten "delayed rectifier"  $I_K$  zugeschrieben, der aus 3 verschiedenen Komponenten besteht:  $I_{K_r}$ ,  $I_{K_s}$  und  $I_{K_{ur}}$ .

- Die meisten bekannten Klasse III- Antiarrhythmika (z.B. Dofetilide, E4031 und
- 20 d-Sotalol) blockieren überwiegend oder ausschließlich den schnell aktivierenden Kaliumkanal  $I_{K_r}$ , der sich sowohl in Zellen des menschlichen Ventrikel als auch im Vorhof nachweisen lässt. Es hat sich jedoch gezeigt, dass diese Verbindungen bei geringen oder normalen Herzfrequenzen ein erhöhtes proarrhythmisches Risiko aufweisen, wobei insbesondere
- 25 Arrhythmien, die als "Torsades de pointes" bezeichnet werden, beobachtet wurden (D. M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B-49B; „Current status of class III antiarrhythmic drug therapy“). Neben diesem hohen, zum Teil tödlichen Risiko bei niedriger Frequenz, wurde für die  $I_{K_r}$ -Blocker ein Nachlassen der Wirksamkeit unter den Bedingungen von Tachykardie, in der
- 30 die Wirkung gerade benötigt wird, festgestellt („negative use-dependence“).

Während einige dieser Nachteile durch Blocker der langsam aktivierenden Komponente ( $IK_s$ ) möglicherweise überwunden werden können, wurde deren Wirksamkeit bisher nicht bewiesen, da keine klinischen Untersuchungen mit  $IK_s$ -Kanalblockern bekannt sind.

5

Die „besonders schnell“ aktivierende und sehr langsam inaktivierende Komponente des delayed Rectifier  $IK_{ur}$  (=ultra-rapidly activating delayed rectifier), die dem Kv1.5-Kanal entspricht, spielt eine besonders große Rolle für die Repolarisationsdauer im menschlichen Vorhof. Eine Inhibierung des  $IK_{ur}$ -Kaliumauswärtsstroms stellt somit im Vergleich zur Inhibierung von  $IK_r$  bzw.  $IK_s$  eine besonders effektive Methode zur Verlängerung des atrialen Aktionspotentials und damit zur Beendigung bzw. Verhinderung von atrialen Arrhythmien dar. Mathematische Modelle des menschlichen Aktionspotentials legen nahe, dass der positive Effekt einer Blockade des  $IK_{ur}$  gerade unter den pathologischen Bedingungen einer chronischen atrialen Fibrillation besonders ausgeprägt sein sollte (M. Courtemanche, R. J. Ramirez, S. Nattel, Cardiovascular Research 1999, 42, 477-489: „Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model“).

20

Im Gegensatz zu  $IK_r$  und  $IK_s$ , die auch im menschlichen Ventrikel vorkommen, spielt der  $IK_{ur}$  zwar eine bedeutende Rolle im menschlichen Vorhof, jedoch nicht im Ventrikel. Aus diesem Grunde ist bei Inhibierung des  $IK_{ur}$ -Stroms im Gegensatz zur Blockade von  $IK_r$  oder  $IK_s$  das Risiko einer proarrhythmischen Wirkung auf den Ventrikel von vornherein ausgeschlossen. (Z. Wang et al, Circ. Res. 73, 1993, 1061 - 1076).

25

Antiarrhythmika, die über eine selektive Blockade des  $IK_{ur}$ -Stroms bzw. Kv1.5-Kanals wirken, sind auf dem Markt bisher jedoch nicht verfügbar. Für zahlreiche pharmazeutische Wirkstoffe (z.B. Tedisamil, Bupivacaine oder Sertindole) wurde zwar eine blockierende Wirkung auf den Kv1.5-Kanal

30



beschrieben, doch stellt die Kv1.5-Blockade hier jeweils nur eine Nebenwirkung neben anderen Hauptwirkungen der Substanzen dar.

In WO 98 04 521 und WO 99 37 607 werden Aminoindane und  
5 Aminotetrahydronaphtaline als Kaliumkanalblocker beansprucht, die den Kv1.5-Kanal blockieren. Ebenfalls als Kv1.5-Blocker werden strukturell verwandte Aminochromane in WO 00 12 077 beansprucht. In der Anmeldung WO 99 62 891 werden Thiazolidinone beansprucht die ebenfalls den Kaliumkanal blockieren. In den Anmeldungen WO 98 18 475 und WO 98 18  
10 476 wird die Verwendung verschiedener Pyridazinone und Phosphinoxide als Antiarrhythmika beansprucht, die über eine Blockade des  $IK_{ur}$  wirken sollen. Die gleichen Verbindungen wurden ursprünglich jedoch auch als Immunsuppressiva beschrieben (WO 96 25 936). Alle in oben genannten Anmeldungen beschriebenen Verbindungen sind strukturell völlig andersartig  
15 als die erfindungsgemäßen Verbindungen dieser Anmeldung. Von allen in den oben genannten Anmeldungen beanspruchten Verbindungen sind uns keine klinischen Daten bekannt.

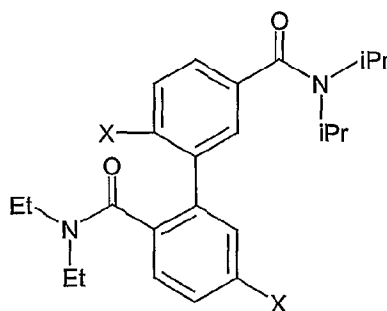
Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass die hier beschriebenen  
20 ortho,meta-substituierten Biarylverbindungen potente Blocker des humanen Kv1.5-Kanals sind. Sie können deshalb verwendet werden als neuartige Antiarrhythmika mit besonders vorteilhaftem Sicherheitsprofil. Insbesondere eignen sich die Verbindungen zur Behandlung supraventrikulärer Arrhythmien, z. B. Vorhof-Flimmern oder Vorhof-Flattern.

25 Die Verbindungen können eingesetzt werden zur Terminierung von bestehendem Vorhof-Flimmern oder -Flattern zur Wiedererlangung des Sinus-Rhythmus (Kardioversion). Darüber hinaus reduzieren die Substanzen die Anfälligkeit zur Entstehung neuer Flimmer-Ereignisse (Erhalt des Sinus-Rhythmus, Prophylaxe).

30

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind bisher nicht bekannt.

Einige strukturell verwandte Verbindungen, die nicht Teil dieser Erfindung sind, sind beschrieben in Synlett, 1994, 349 und Can. J. Chem. 2000, 905. Die dort erwähnten Verbindungen A



X = H oder Methyl

5

weisen eine Carbonsäureamid-Gruppe in ortho-Position zum zweiten Phenyl-Ring auf, und eine Kaliumkanal blockierende Aktivität ist nicht beschrieben.

- 10 Nach der Erfindung können Alkylreste und Alkylenreste geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch für die Alkylenreste der Formeln  $C_xH_{2x}$ ,  $C_yH_{2y}$ ,  $C_zH_{2z}$ ,  $C_vH_{2v}$  und  $C_wH_{2w}$ . Alkylreste und Alkylenreste können auch geradkettig oder verzweigt sein, wenn sie substituiert sind oder in anderen Resten enthalten sind, z. B. in einem Alkoxyrest oder in einem fluorierten Alkylrest.
- 15 Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, n-Hexyl, 3,3-Dimethylbutyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl, Nonadecyl, Eicosyl. Die von diesen Resten abgeleiteten zweiwertigen Reste, z. B.
- 20 Methylen, 1,1-Ethylen, 1,2-Ethylen, 1,1-Propylen, 1,2-Propylen, 2,2-Propylen, 1,3-Propylen, 1,1-Butylen, 1,4-Butylen, 1,5-Pentylen, 2,2-Dimethyl-1,3-propylen, 1,6-Hexylen, usw. sind Beispiele für Alkylenreste.

Cycloalkylreste können ebenfalls verzweigt sein. Beispiele für Cycloalkylreste

mit 3 bis 11 C-Atomen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, 1-Methylcyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopentyl, 2-Methylcyclobutyl, 3-Methylcyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 2-Methylcyclohexyl, 3-Methylcyclohexyl, 4-Methylcyclohexyl, Menthyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl usw.

5

Als N-haltige Heteroaromaten mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen gelten insbesondere 1-, 2- oder 3- Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder 5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder 5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder 5-yl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl oder -5-yl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder 5-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoxalinyll, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Phthalazinyl. Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

20

Besonders bevorzugt sind die N-haltigen Heterocyclen Pyrrolyl, Imidazolyl, Chinolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyridazinyl.

Pyridyl steht sowohl für 2-, 3- als auch 4-Pyridyl. Thienyl steht sowohl für 2- als auch 3-Thienyl. Furyl steht sowohl für 2- als auch 3-Furyl.

25

Monosubstituierte Phenylreste können in der 2-, der 3- oder der 4-Position substituiert sein, disubstituierte in der 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Position, trisubstituierte in der 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- oder 3,4,5-Position. Entsprechendes gilt sinngemäß analog auch für die N-haltigen Heteroaromaten, den Thiophen- oder die Furylrest.

30

Bei Di- bzw. Trisubstitution eines Restes können die Substituenten gleich oder verschieden sein.

Wenn R(3) und R(4) gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen bedeuten, von denen eine Methylengruppe durch -O-, -S-, -NH- etc. ersetzt sein kann, dann bilden diese Reste zusammen mit dem Stickstoffatom der Formel I einen 5 oder 6 gliedrigen Stickstoffheterocyclus, wie z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin etc.

- 10 Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische Gruppen bzw. einen oder mehrere basische Heterocyclen, so gehören auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze zur Erfindung, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I, die saure
- 15 Gruppen, z. B. eine oder mehrere COOH-Gruppen, tragen, beispielsweise als Alkalimetallsalze, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumsalze, oder als Erdalkalimetallsalze, z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze, oder als Ammoniumsalze, z. B. als Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen oder Aminosäuren, verwendet werden. Verbindungen der Formel I, die eine
- 20 oder mehrere basische, d. h. protonierbare, Gruppen tragen oder einen oder mehrere basische heterocyclische Ringe enthalten, können auch in Form ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren verwendet werden, beispielsweise als Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Methansulfonate, Acetate, Lactate, Maleinate, Fumarate,
- 25 Malate, Gluconate usw. Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze, sogenannte Betaine, zu der Erfindung. Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer Säure bzw. Base in einem
- 30 Lösungs- oder Dispergiermittel oder auch durch Anionenaustausch aus anderen Salzen.

Die Verbindungen der Formel I können bei entsprechender Substitution in stereoisomeren Formen vorliegen. Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur

5 Erfindung gehören alle möglichen Stereoisomeren, z. B. Enantiomere oder Diastereomere, und Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, z. B. Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in beliebigen Verhältnissen. Enantiomere z. B. gehören also in enantiomerenreiner Form, sowohl als links- als auch als rechtsdrehende Antipoden, und auch in Form von Mischungen

10 der beiden Enantiomeren in unterschiedlichen Verhältnissen oder in Form von Racematen zu der Erfindung. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann gewünschtenfalls durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden oder z. B. durch stereoselektive Synthese erfolgen. Bei Vorliegen von beweglichen Wasserstoffatomen umfasst die vorliegende Erfindung auch

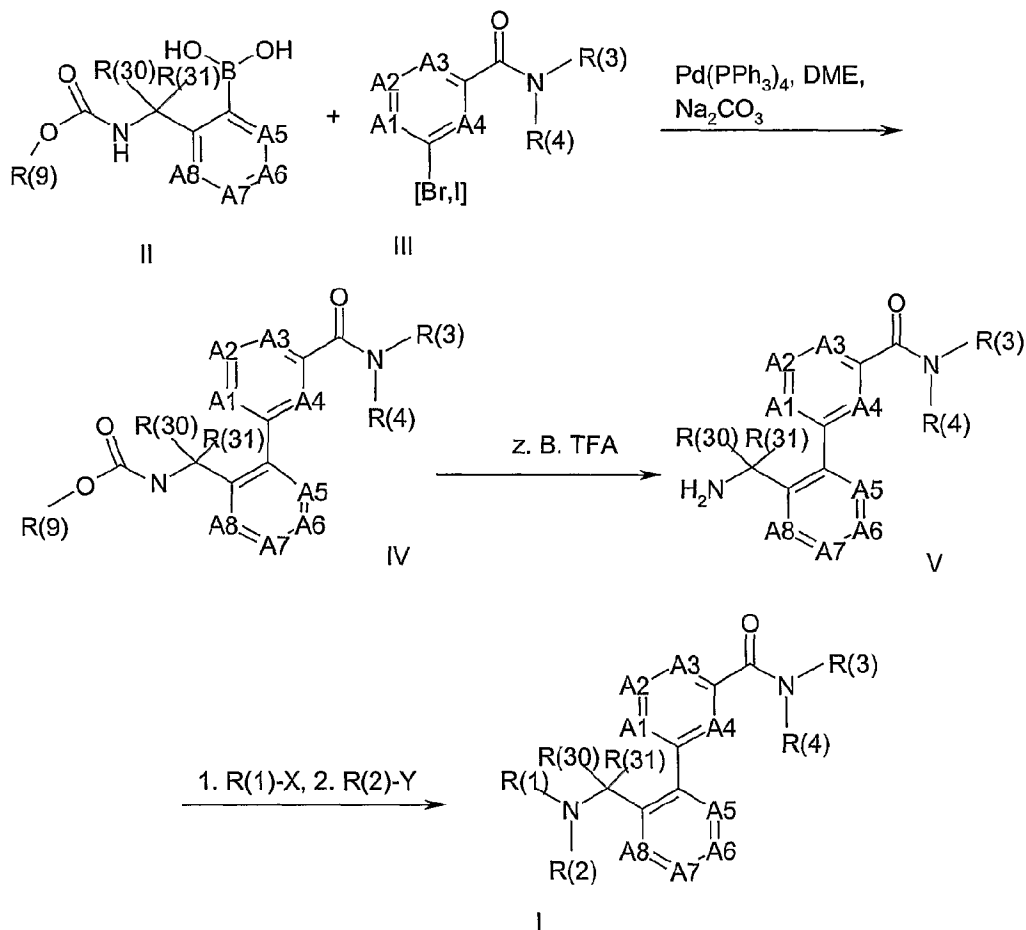
15 alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.

Die Verbindungen der Formel I sind durch unterschiedliche chemische Verfahren herstellbar, die ebenfalls zu der vorliegenden Erfindung gehören. Einige typische Wege sind in den unten als Schemata 1 bis 4 bezeichneten

20 Reaktionssequenzen skizziert. A1 bis A8 sowie die Reste R(1) bis R(4), R(30) und R(31) sind jeweils wie oben angegeben definiert, sofern nachfolgend nicht etwas anderes angegeben ist.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der Formel I gemäß Schema 1

25 (Methode A) oder Schema 2 (Methode B).



Schema 1

- Bisaryle der Formel IV können durch Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung (die z. B. in Gegenwart von  $\text{Pd}[(\text{PPh}_3)_4]$  als Katalysator, Natriumcarbonat als Base und 1,2-Dimethoxyethan als Lösungsmittel durchgeführt werden kann) eines aromatischen Halogenids der Formel III mit einer aromatischen Boronsäure der Formel II dargestellt werden. Wenn R(9) für einen leicht abspaltbaren Rest, wie z. B. tert.-Butyl oder Benzyl steht, können Verbindungen der Formel V erhalten werden, die dann durch Umsetzung mit Reagenzien R(1)-X und/oder R(2)-Y in Verbindungen der Formel I überführt werden können.

Die Umsetzungen der Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel R(1)-X entsprechen der bekannten Umwandlung eines Amins in ein Carbonsäureamid-, Sulfonsäureamid-, Carbamat-, Harnstoff- oder

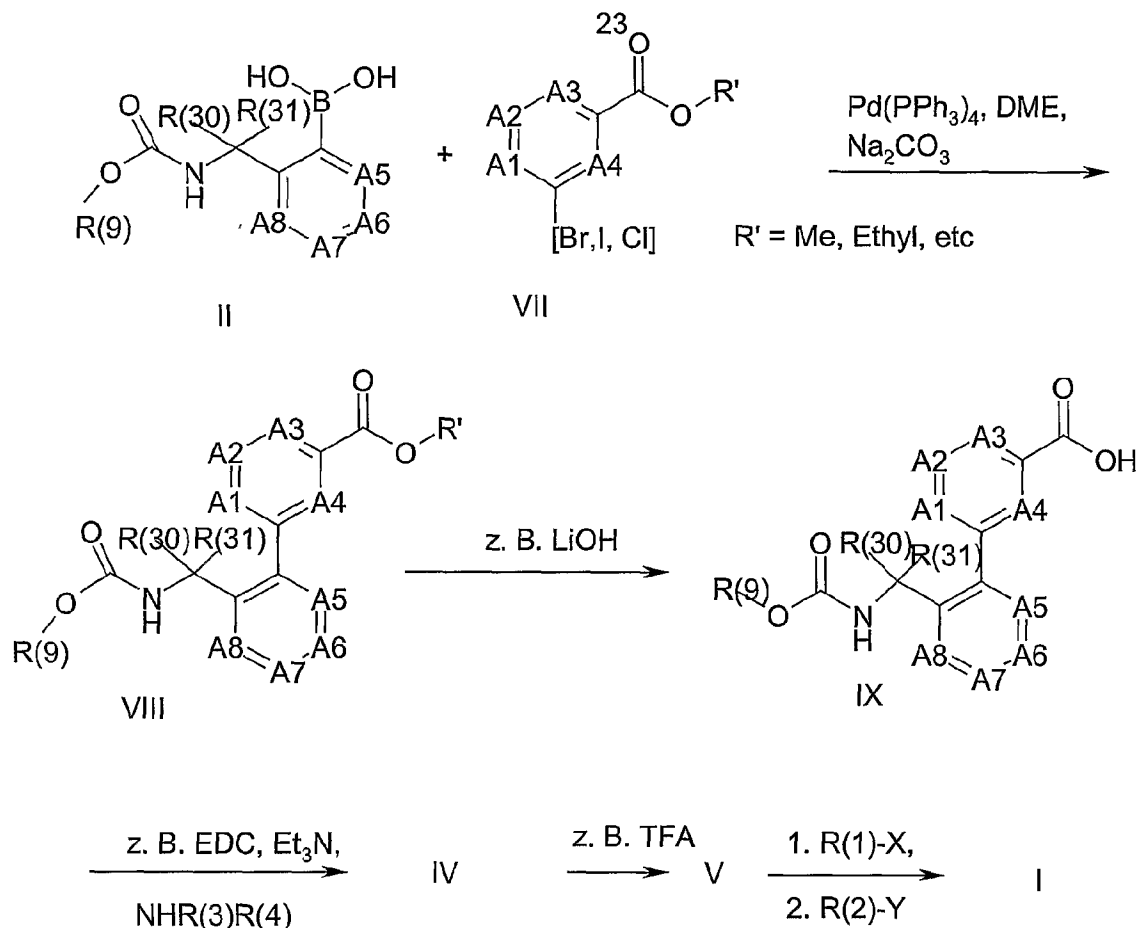
Thioharnstoffderivat. Der Rest X steht hierbei für eine geeignete nucleofuge Abgangsgruppe, wie z.B. F, Cl, Br, Imidazol, O-Succinimid etc.

5 Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I in denen R(1) C(O)OR(9) bedeutet, also Carbamaten, werden z.B. Verbindungen der Formel R(1)-X verwendet, bei denen X für Chlor oder O-Succinimid steht, also Chloroformiate oder Succinimidocarbonate.

10 Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I in denen R(1) SO<sub>2</sub>R(10) bedeutet, also Sulfonamiden, werden in der Regel Verbindungen der Formel R(1)-X verwendet, bei denen X für Chlor steht, also Sulfonsäurechloride.

15 Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I in denen R(1) COR(11) bedeutet, also Carbonsäureamiden, werden z.B. Verbindungen der Formel R(1)-X verwendet, bei denen X für Chlor, Imidazol oder Acetoxy steht, also Carbonsäurechloride, Carbonsäureimidazolide oder gemischte Anhydride. Es können aber auch die freien Säuren der Formel R(1)-OH in Gegenwart geeigneter Kondensationsmittel wie Carbodiimiden oder TFFH verwendet werden.

20 Zur Herstellung von Verbindungen der Formel in denen R(1) CONR(12)R(13) oder C(S)NR(12)R(13) bedeutet, also Harnstoffen oder Thioharnstoffen, können anstelle der Verbindungen der Formel R(1)-X auch Verbindungen der Formel R(12)N(=C=O), bzw. R(12)N(=C=S), also Isocyanate oder  
25 Thioisocyanate verwendet werden.



Schema 2

Bisaryle der Formel VIII können durch Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung eines aromatischen Bromids, Iodids oder Chlorids der Formel VII mit einer aromatischen Boronsäure der Formel II dargestellt werden (Schema 2).

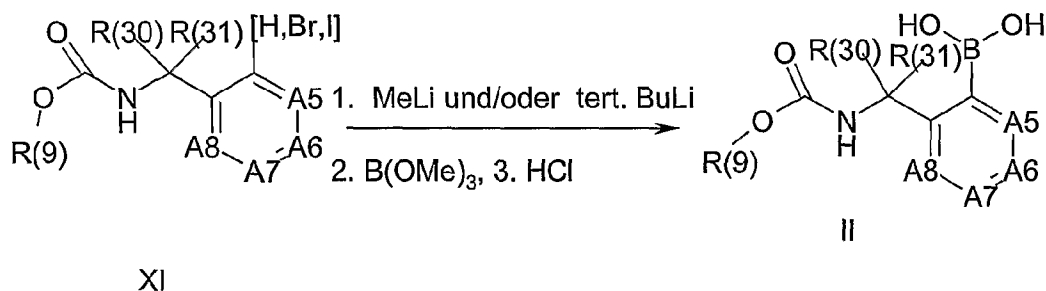
- 5 Hydrolyse der Ester mit z. B. LiOH ergibt die freien Säuren der Formel IX, die durch Kupplung mit Aminen  $\text{NHR(3)R(4)}$  in die Bisaryle der Formel IV überführt werden können. Wie in Schema 1 beschrieben liefert Abspaltung der labilen Gruppe R(9) Verbindungen der Formel V, die weiter zu Verbindungen der Formel I umgesetzt werden können.

10

Die oben genannten Umsetzungen der Verbindungen der Formeln IX mit Aminen der Formel  $\text{HNR(3)R(4)}$  entsprechen der bekannten Umwandlung einer Carbonsäure zu einem Carbonsäureamid. Zur Durchführung dieser Reaktionen sind in der Literatur zahlreiche Methoden beschrieben worden.

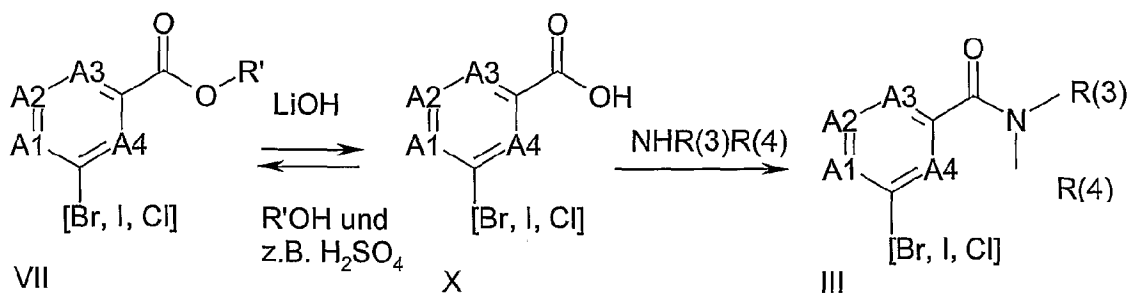


Besonders vorteilhaft können sie durch Aktivierung der Carbonsäure, z.B. mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-hydrochlorid (EDC) gegebenenfalls unter Zusatz von Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder Dimethylaminopyridin (DMAP) erfolgen. Es können aber auch zunächst nach bekannten Methoden reaktive Säurederivate synthetisiert werden, z.B. Säurechloride durch Umsetzung der Carbonsäuren der Formel IX oder mit anorganischen Säurehalogeniden, wie z.B.  $\text{SOCl}_2$ , oder Säureimidazole durch Umsetzung mit Carbonyldiimidazol, die dann anschließend, gegebenenfalls unter Zusatz einer Hilfsbase, mit den Aminen der Formel  $\text{HNR}(3)\text{R}(4)$  umgesetzt werden.



Schema 3

Die in Methode A und B benötigten aromatischen Boronsäuren der Formel II können aus den Aromaten oder aromatischen Halogeniden der Formel XI durch Ortholithierung bzw. Halogen-Metallaustausch gefolgt von Umsetzung mit Borsäuretrimethylester (oder anderer Borsäuretriester) und anschließende saure Hydrolyse synthetisiert werden.



Schema 4

Die in Methode B eingesetzten Halogenide der Formel VII sind nach literaturbekannten Vorschriften synthetisierbar bzw. leicht durch gängige Veresterungsmethoden aus den literaturbekannten Säuren der Formel X erhältlich. Die in Methode A eingesetzten aromatischen ortho-Halogenamide der Formel III sind gemäss Schema 4 aus den Estern der Formel VII nach Hydrolyse zu den Säuren X durch Kupplung mit Aminen  $\text{NHR}(3)\text{R}(4)$  erhältlich. Die Knüpfung der Amidbindung kann auf den oben für die Umsetzung von Verbindungen der Formel IX nach IV beschriebenen Wegen erfolgen.

10

Bei allen Verfahrensweisen kann es angebracht sein, bei bestimmten Reaktionsschritten funktionelle Gruppen im Molekül zeitweilig zu schützen. Solche Schutzgruppentechniken sind dem Fachmann geläufig. Die Auswahl einer Schutzgruppe für in Betracht kommende Gruppen und die Verfahren zu ihrer Einführung und Abspaltung sind in der Literatur beschrieben und können gegebenenfalls ohne Schwierigkeiten dem Einzelfall angepaßt werden.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung in der Therapie und Prophylaxe der genannten Krankheitsbilder und ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten dafür und von Medikamenten mit  $\text{K}^+$ -Kanal-blockierender Wirkung. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon neben üblichen, pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Hilfsstoffen enthalten. Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten

20

25

30

normalerweise 0,1 bis 90 Gewichtsprozent der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze. Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch

5 verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und, wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen in eine geeignete Darreichungsform bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann.

10

Arzneimittel, die erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze enthalten, können oral, parenteral, z. B. intravenös, rektal, durch Inhalation oder topisch appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation vom Einzelfall, z. B. dem jeweiligen Erscheinungsbild

15 der zu behandelnden Erkrankung, abhängig ist.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und

20 anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Puffersubstanzen oder Farbstoffe verwendet werden.

25 Die Verbindungen der Formel I können zur Erzielung einer vorteilhaften therapeutischen Wirkung auch mit anderen Arzneiwirkstoffen kombiniert werden. So sind in der Behandlung von Herz-Kreislaferkrankungen vorteilhafte Kombinationen mit herz-kreislaufaktiven Stoffen möglich. Als derartige, für Herz-Kreislaferkrankungen vorteilhafte Kombinationspartner

30 kommen beispielsweise andere Antiarrhythmika, so Klasse I-, Klasse II- oder Klasse III-Antiarrhythmika, in Frage, wie beispielsweise  $IK_s$ - oder  $IK_r$ -

Kanalblocker, z.B. Dofetilid, oder weiterhin blutdrucksenkende Stoffe wie ACE-Inhibitoren (beispielsweise Enalapril, Captopril, Ramipril), Angiotensin-Antagonisten,  $K^+$ -Kanalaktivatoren, sowie alpha- und beta-Rezeptorenblocker, aber auch sympathomimetische und adrenerg wirkende Verbindungen, sowie  
5  $Na^+/H^+$ -Austausch-Inhibitoren, Calciumkanalantagonisten, Phosphodiesterasehemmer und andere positiv inotrop wirkende Stoffe, wie z. B. Digitalisglykoside, oder Diuretika.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den  
10 dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln, vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat,  
15 Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran. Als Lösungsmittel für wässrige oder  
20 alkoholische Lösungen kommen z. B. Wasser, Ethanol oder Zuckerlösungen oder Gemische davon, in Betracht. Weitere Hilfsstoffe, auch für andere Applikationsformen, sind z. B. Polyethylenglykole und Polypropylenglykole.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven  
25 Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittlern, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen, in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können auch lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektions- oder  
30 Infusionspräparaten verwendet werden. Als Lösungsmittel kommen z. B. Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol,

Propanol, Glycerin, in Betracht, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch Mischungen aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

- 5 Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen der Wirkstoffe der Formel I oder ihrer physiologisch verträglichen Salze in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher
- 10 Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gewichtsprozent.

15

- Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I bzw. der physiologisch verträglichen Salze davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für eine optimale Wirkung den Gegebenheiten des Einzelfalls anzupassen. So hängt sie natürlich ab von der Häufigkeit der Verabreichung
- 20 und von der Wirkstärke und Wirkdauer der jeweils zur Therapie oder Prophylaxe eingesetzten Verbindungen, aber auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres und davon, ob akut oder prophylaktisch therapiert wird. Üblicherweise beträgt
- 25 die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei Verabreichung an einem etwa 75 kg schweren Patienten 0.001 mg/kg Körpergewicht bis 100 mg/kg Körpergewicht, bevorzugt 0.01 mg/kg Körpergewicht bis 20 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis kann in Form einer Einzeldosis verabreicht werden oder in mehrere, z. B. zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden.
- 30 Insbesondere bei der Behandlung akuter Fälle von Herzrhythmusstörungen, beispielsweise auf einer Intensivstation, kann auch eine parenterale

Verabreichung durch Injektion oder Infusion, z. B. durch eine intravenöse Dauerinfusion, vorteilhaft sein.

Experimenteller Teil

5

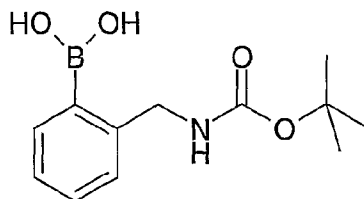
Liste der Abkürzungen

- Boc tert.-Butyloxycarbonyl  
DMAP 4-Dimethylaminopyridin  
10 DCC Dicyclohexylcarbodiimid  
DIPEA N-Ethyldiisopropylamin  
DME 1,2-Dimethoxyethan  
EDC N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethyl-carbodiimid-hydrochlorid  
Eq. Moläquivalent  
15 HOBt 1-Hydroxy-1H-benzotriazol  
Me Methyl  
MeLi Methyllithium (in Hexan)  
BuLi Butyllithium (in Pentan)  
RT Raumtemperatur  
20 RP-HPLC Umkehrphasen-Hochleistungschromatographie  
THF Tetrahydrofuran  
TFFH Tetramethylfluoroamidiniumhexafluorophosphat  
TFA Trifluoressigsäure

25 Synthese der Boronsäuren der Formel II

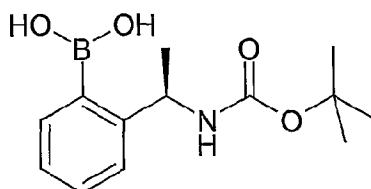
Die Boronsäuren wurden gemäss Schema 3 synthetisiert - ihre Synthese wird anhand mehrerer Beispiele demonstriert:

30 2-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenylboronsäure (Verbindung 1)



N-Boc-2-Brombenzylamin (5.72 g, 20 mmol) wurde in THF unter Argon gelöst, auf -78°C gekühlt, mit 13.75 ml MeLi (1.6 M in Hexan, 22 mmol) versetzt, nach 1 h mit 28 ml (1.5 M in Pentan, 42 mmol) tert. BuLi versetzt und nach einer weiteren Stunde bei -78°C erfolgte Zugabe von Borsäuretrimethylester (9.0 ml, 80 mmol). Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde mit verdünnter Salzsäure bis pH 6 versetzt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet. Man erhielt 5.1 g (100%) eines hellgelben festen Schaums. MS (FAB, Probe mit Glycerin versetzt): m/z = 308 (M + 57), 252 (M + 1).

(R)-2-(1-tert-Butoxycarbonylaminoethyl)-phenylboronsäure (Verbindung 2)



15

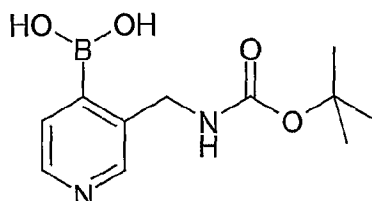
2.2 g (10 mmol) N-Boc-(R)-Phenethylamin wurden in 50 ml wasserfreiem THF gelöst, auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit 14 ml (1.5 M Lösung in Pentan, 21 mmol) tert. Butyllithium versetzt. Während 2 h wurde auf -20°C erwärmt, anschliessend 4.5 ml (40 mmol) Borsäuretrimethylester zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt, mit 10% HCl bis auf pH 6 angesäuert, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl - Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 2.0 g (75%) eines hellgelben festen Schaums der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

25

MS (FAB, Probe mit Glycerin versetzt):  $m/z = 322$  ( $M + 57$ ),  $266$  ( $M + 1$ ).

3-(tert-Butoxycarbonylaminomethyl)-pyridin-4-boronsäure (Verbindung 3)

5



5.5 g (26.4 mmol) N-Boc-3-Aminomethylpyridin wurden in THF gelöst , auf –  
78°C gekühlt, mit 37 ml tert. BuLi (1.5 M in Pentan, 55.5 mmol) versetzt und  
10 die tiefgrüne Mischung langsam bis auf –20°C erwärmt. Nach Zugabe von  
Borsäuretrimethylester (12 ml, 105.6 mmol) wurde auf Raumtemperatur  
erwärmt und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von verdünnter Salzsäure bis  
pH 6 wurde die Lösung am Rotationsverdampfer konzentriert und mit  
Chloroform /Isopropanol (3/1) extrahiert. Die organische Phase wurde  
15 getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 4.3 g (65%) eines orangen Feststoffs  
der ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. MS (FAB, Probe mit Glycerin  
versetzt):  $m/z = 309$  ( $M + 57$ ).

Synthese aromatischer Halogenide der Formeln III und VII

20

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Verbindungen der Formel  
VII mit Thionylchlorid:

2.5 mmol Säure der Formel X werden mit 3 ml Thionylchlorid 4 h zum  
Rückfluss erhitzt und anschliessend eingeeengt. Das rohe Reaktionsprodukt

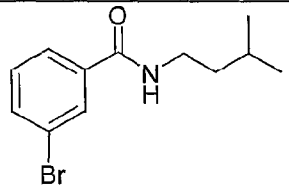
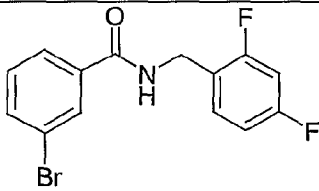
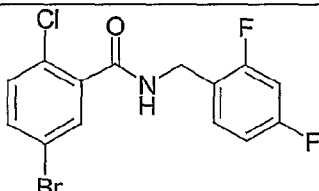
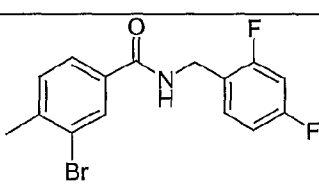
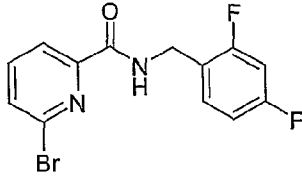
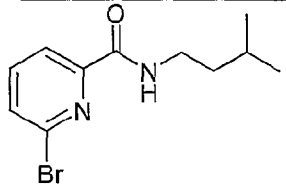
25 wird zweimal mit Toluol ko-evaporiert, in 12.5 ml Dichlormethan aufgenommen  
und mit 3 mmol des Amins  $\text{NHR}(3)\text{R}(4)$  und 5.5 mmol Triethylamin versetzt.  
Die Mischung wird über Nacht gerührt , mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen,

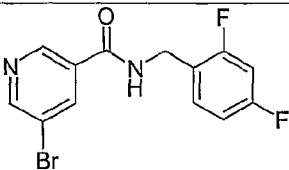
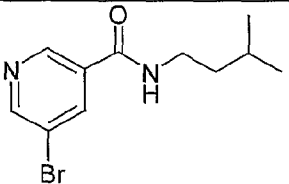


getrocknet und eingengt. Man erhält 1.5 bis 2.5 mmol des gewünschten Amids III das ohne weitere Reinigung eingesetzt werden kann.

Beispiele für Amide III gemäss allgemeiner Arbeitsvorschrift

5

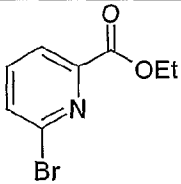
Verbindung	Struktur	Masse (ES+) : m/z =
4		270 (M+1)
5		326 (M+1)
6		360 (M+1)
7		340 (M+1)
8		327 (M+1)
9		271 (M+1)

10		327 (M+1)
11		271 (M+1)

Die Ester VII wurden nach literaturbekannten Vorschriften synthetisiert, teilweise aus den Säuren X durch Veresterung nach laborüblichen Verfahren hergestellt.

5

Beispiel für Esterhalogenid VII

Verbindung	Struktur	Masse
12		Säure kommerziell erhältlich

10 Aufbau der Biaryle durch Palladium-katalysierte Suzuki-kupplung zu den Verbindungen der Formeln IV (Schema 1) und VIII (Schema 2)

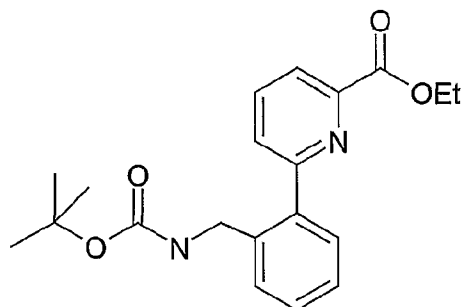
Allgemeine Arbeitsvorschrift:

15 Zu mit Argon begastem 1,2-Dimethoxyethan (10 ml/ mmol Bromid III oder VII) wurden 0.05 eq. Tetrakis-triphenylphosphin-Palladium und 1 eq. des entsprechenden Bromids III oder VII zugegeben. Nach 10 min wurden 1.5 eq. der entsprechenden Boronsäure zugesetzt und zuletzt 2 eq. einer 2 molaren Natriumcarbonatlösung. Es wurde 18h zum Rückfluss unter Argon erhitzt, abgekühlt und mit Methylenchlorid verdünnt. Die Mischung wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet,

eingeeengt und chromatographisch gereinigt. Bei der Reinigung per RP-HPLC wurden basische Verbindungen als Trifluoracetate isoliert.

Beispiele für Bisaryle der Formel VIII

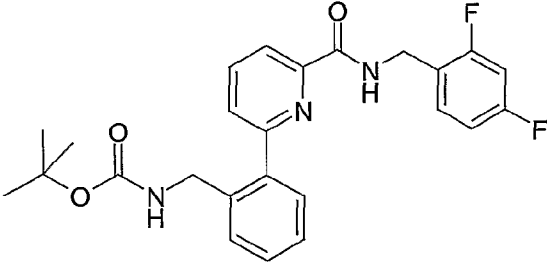
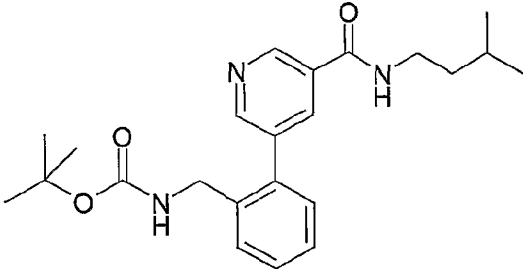
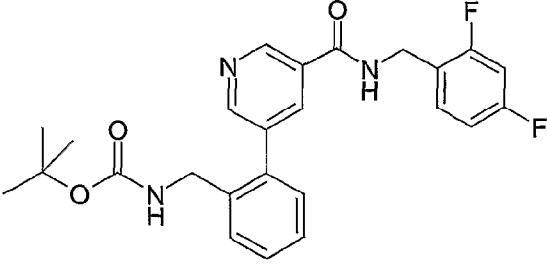
- 5 6-[2-(tert-Butoxycarbonylaminomethyl)phenyl]-pyridin-2-carbonsäureethylester  
(Verbindung 13)



- 10 83 ml 1,2-Dimethoxyethan wurden mit Argon begast, 481 mg (0.41 mmol)  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  und 1.9 g (8.3 mmol) 6-Brompicolinsäureethylester zugegeben. Nach 10 min wurden 3.16 g (12.5 mmol) 2-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenylboronsäure und zuletzt 8.3 ml einer 2M Natriumcarbonatlösung zugegeben. Die Mischung wurde unter Argon 18 h zum Rückfluss erhitzt,
- 15 nach dem Abkühlen mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, eingeeengt und chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 2.12 g (72%) eines zähen orangen Öls. MS (ES<sup>+</sup>): m/z = 357 (M + 1). <sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 8.13 (1H, dd, J = 7.7, 1.1 Hz); 7.96 (1H, t, J = 7.7 Hz); 7.77 (1H, dd, J = 7.7, 1.1 Hz); 7.74 (1H, d, J = 7.7 Hz); 7.52 – 7.38 (3H, m); 7.04 (1H, m); 4.54 (2H, q, J = 7.0 Hz); 4.22 (2H, m); 1.46 (9H, s); 1.44 (3H, t, J = 7.0 Hz).
- 20

- 25 Beispiele für Bisaryle der Formel IV (nach Methode A)  
Entsprechend der oben angeführten allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden folgende Verbindungen synthetisiert, die gleichzeitig Beispiele sind:

Beispiel	Struktur	Masse (ES+) : m/z =
1		382 (M+1)
2		453 (M+1)
3		487 (M+1), 431 (M-55)
4		411 (M+1)
5		398 (M+1)

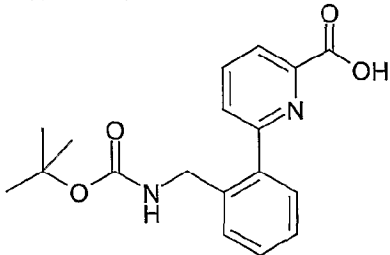
6		454 (M+1)
7		398 (M+1)
8		454 (M+1)

Hydrolyse der Biaryle VIII zu den Säuren der Formel IX (Schema 2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

- 5 1 eq. des Esters VIII wurde in Methanol/THF (3/1, 5 ml/mmol) gelöst und mit 2 eq. einer 1 molaren LiOH-Lösung versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und mit KHSO<sub>4</sub>-Lösung auf pH 3 - 4 eingestellt. Es wurde mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingengt. Typischerweise werden Ausbeuten zwischen 90
- 10 und 95% erhalten.

Entsprechend dieser Vorschrift wurde folgende Verbindung Der Formel IX dargestellt:

Verbindung	Struktur	Masse (ES+) : m/z =
14		329 (M+1), 229 (M-99)

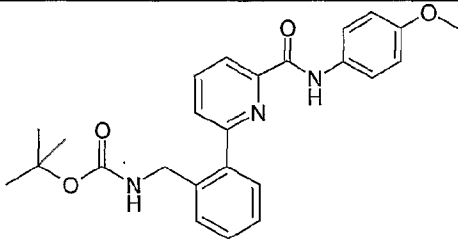
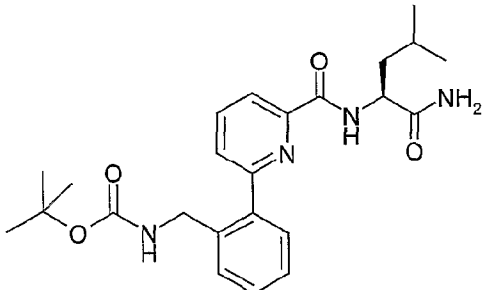
Synthese der Amide IV durch Amidkupplung mit den Säuren IX (Schema 2)

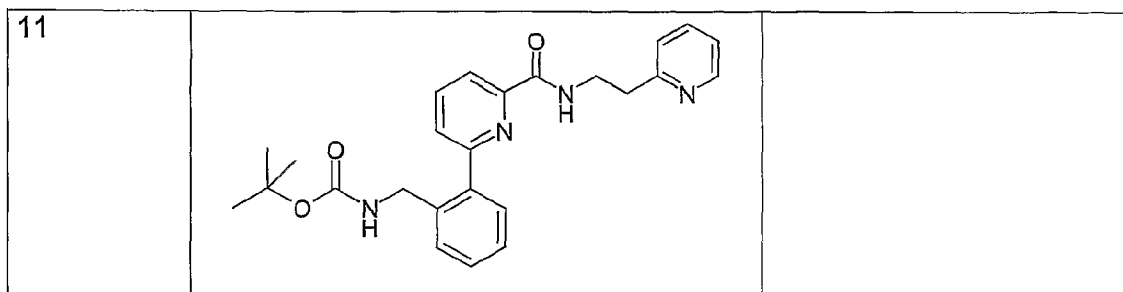
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Amidkupplung

- 5 1 eq. Säure IX wurde in Dichlormethan (20 ml/mmol) gelöst und mit 2 eq. Triethylamin, 1.2 eq. EDC, 0.2 eq. DMAP und 1.2 eq. des entsprechenden Amins NH(R3)(R4) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser gewaschen und per RP-HPLC gereinigt. Basische Verbindungen wurden als Trifluoracetate isoliert.

10

Entsprechend dieser Vorschrift wurden mehrere Beispiele synthetisiert:

Beispiel	Struktur	Masse (ES+) : m/z =
9		434 (M+1)
10		



Abspaltung der Boc-Schutzgruppe zu den Aminen V (Schema 1 und 2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift

- 5 1 eq. der N-Boc-Verbindung wird in Dichlormethan/Trifluoressigsäure (3/1, 10 ml/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Anschliessend wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und mit Toluol koevaporiert. Die Amine V werden ohne weitere Reinigung für weitere Umsetzungen verwendet. Alle Verbindungen wurden durch Massenspektrometrie charakterisiert.

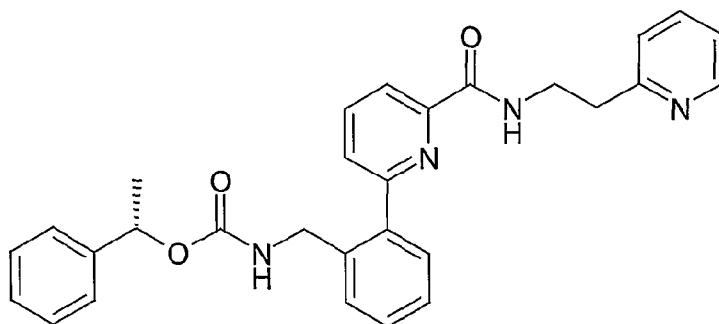
10

Umsetzung der Amine V mit verschiedenen Reagenzien zu den erfindungsgemässen Verbindungen I

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung zu Carbamaten der Formel I

- 15 1 eq. des Amins V wird in Dichlormethan (ca. 10 ml/mmol) gelöst und mit 1.2 eq (2.2 eq. bei Verwendung des Trifluoracetates) Triethylamin und 1.2 eq. des Succinimidylcarbonats (oder wahlweise des entsprechenden Chlorformiats) versetzt und über Nacht gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und mit NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und, falls
- 20 erforderlich, per RP-HPLC gereinigt.

Beispiel 12: {2-[6-(2-Pyridin-2-yl-ethylcarbamoyl)-pyridin-2-yl]-benzyl}-carbaminsäure (S)-1-(phenylethyl)ester

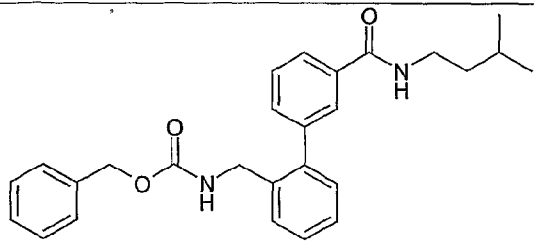
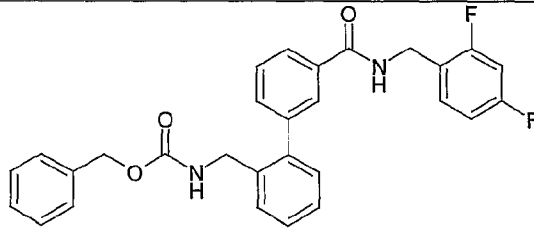
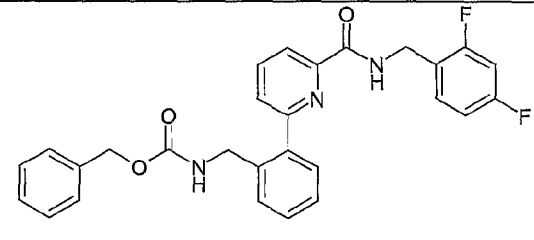
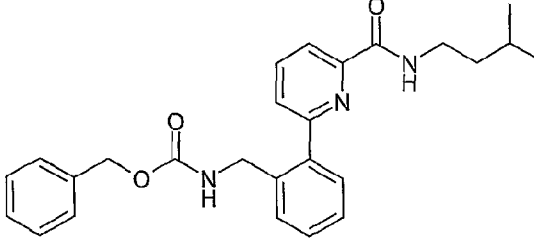
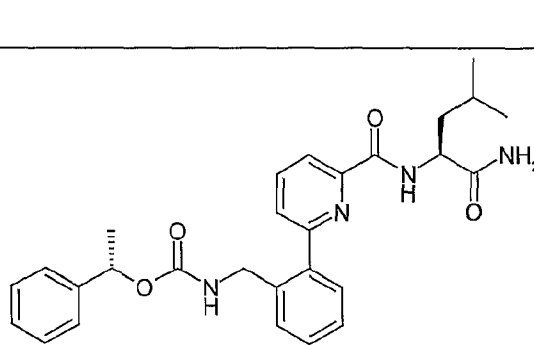
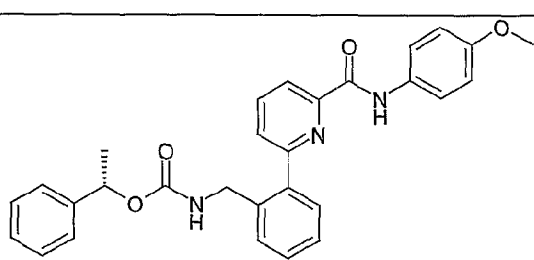


- 20 mg (0.06 mmol) 6-(2-Aminomethylphenyl)-pyridin-2-carbonsäure (2-pyridin-2-yl-ethyl)-amid wurden in 3 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 7 mg (0.07 mmol) Triethylamin und 18 mg (0.17 mmol) (S)-2-Phenylethylloxycarbonyloxysuccinimid versetzt. Nach 18 h Reaktionszeit wurde mit 15 ml Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Nach der Reinigung per RP-HPLC erhielt man 12 mg (28%) einer farblosen Substanz in Form ihres Bis(trifluoroacetates).
- 10 MS (ES<sup>+</sup>): m/z = 481 (M + 1).  
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.60 (1H, m), 8.05 – 7.86 (3H, m), 7.58 – 7.29 (13H, m), 5.75 (1H, q, J = 6.6 Hz), 5.65 (1H, br s), 4.22 (2H, m), 3.93 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.84 (2H, m), 1.48 (3H, d, J = 6.6 Hz).

- 15 Weitere Beispiele, die entsprechend der Arbeitsvorschrift dargestellt wurden:

Beispiel	Struktur	Masse (ES <sup>+</sup> ) : m/z =
13		445 (M+1)



14	 <chem>CCCC(C)NC(=O)c1ccc(cc1)NC(=O)NCCc2ccccc2-c3ccccc3</chem>	431 (M+1)
15	 <chem>Fc1cc(F)ccc1NC(=O)c2ccc(cc2)NC(=O)NCCc3ccccc3-c4ccccc4</chem>	487 (M+1)
16	 <chem>Fc1cc(F)ccc1NC(=O)NCCc2ccncc2NC(=O)NCCc3ccccc3-c4ccccc4</chem>	488 (M+1)
17	 <chem>CCCC(C)NC(=O)c1ccncc1NC(=O)NCCc2ccccc2-c3ccccc3</chem>	432 (M+1)
18	 <chem>CC(C)C(N)C(=O)NCC(=O)c1ccncc1NC(=O)NCCc2ccccc2-c3ccccc3</chem>	489 (M+1)
19	 <chem>COc1ccc(cc1)NC(=O)c2ccncc2NC(=O)NCCc3ccccc3-c4ccccc4</chem>	482 (M+1)

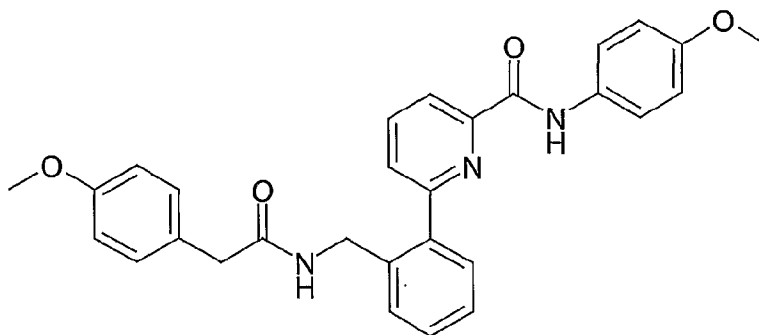
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung zu Amiden der Formel I

A) 1 eq. des Amins V wird in Dichlormethan (ca. 10 ml/mmol) gelöst, mit 1.2 eq (2.2 eq. bei Verwendung des Trifluoracetates) Diisopropylethylamin und 1.2 eq. des  
5 Säurechlorids versetzt und über Nacht gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und, falls erforderlich, per RP-HPLC gereinigt.

B) 1 eq. des Amins V wird in Dichlormethan (ca. 10 ml/mmol) gelöst, mit 1.2 eq (2.2  
10 eq. bei Verwendung des Trifluoracetates) Diisopropylethylamin, mit 1.2 eq. der Säure und 1.2 eq. TFFH versetzt und über Nacht gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und, falls erforderlich, per RP-HPLC gereinigt.

15

Beispiel 20: 6-(2-[[2-(4-Methoxyphenyl)-acetylamino]-methyl]-phenyl)-pyridin-2-carbonsäure(4-methoxyphenyl)-amid



20

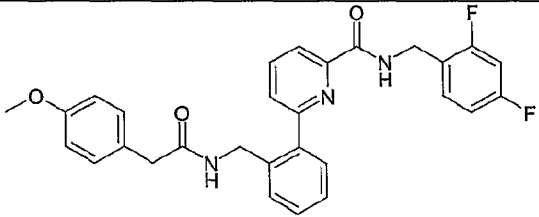
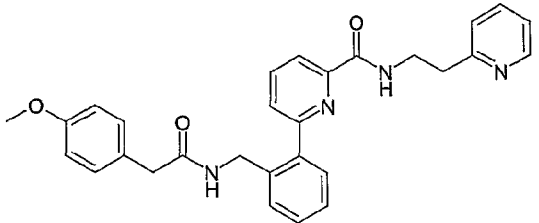
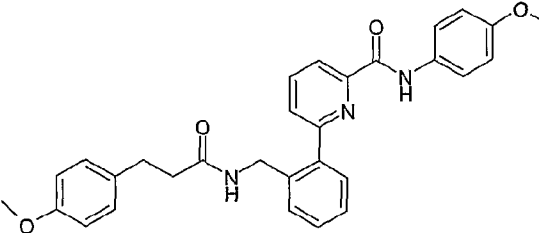
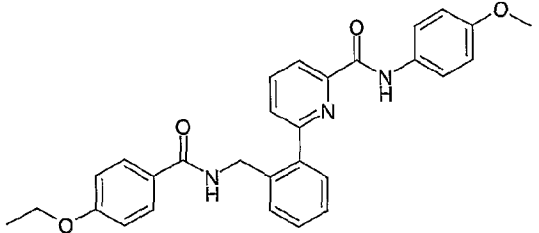
39 mg (0.12 mmol) 6-(2-Aminomethylphenyl)-pyridin-2-carbonsäure (4-methoxyphenyl)-amid wurden in 3 ml Dichlormethan gelöst, mit 27  $\mu\text{l}$  (0.144 mmol) 4-Methoxyphenylacetylchlorid und 19 mg (0.144 mmol) DIPEA  
25 versetzt und über Nacht gerührt. Es wurde mit 20 ml Dichlormethan verdünnt und mit  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde

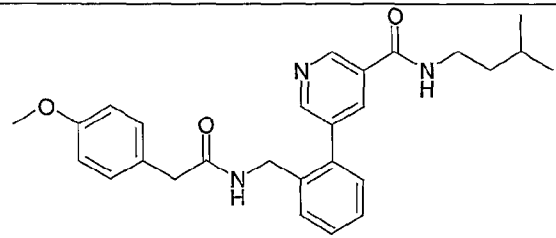
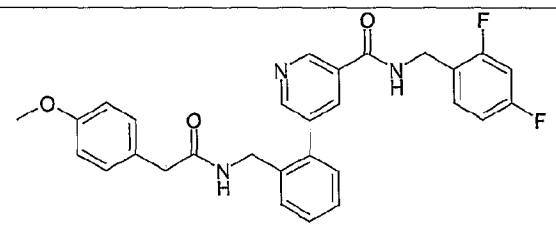
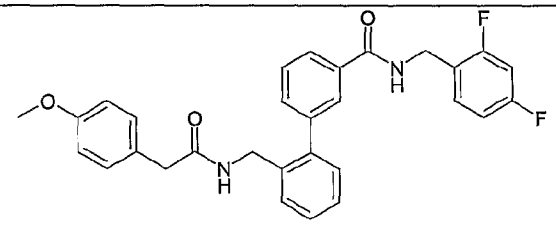
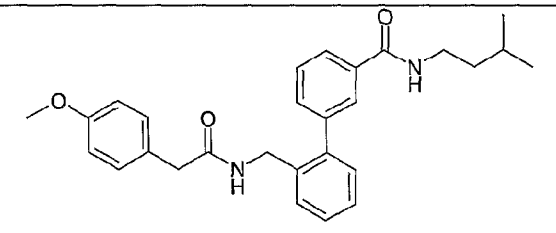
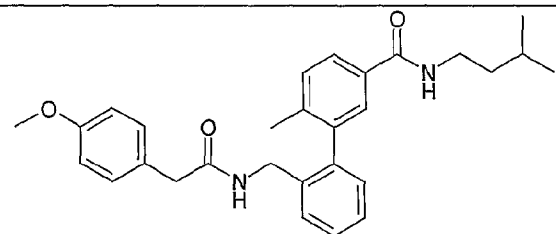
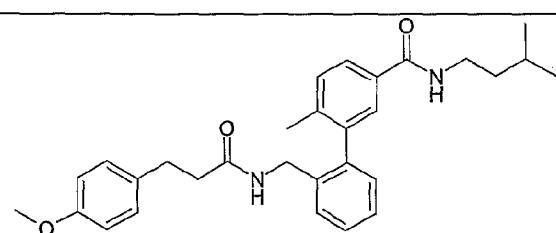
getrocknet, eingeeignet und per RP-HPLC gereinigt. Es wurden 56 mg (78%) der Verbindung von Beispiel 20 in Form ihres Trifluoracetats isoliert.

MS (ES<sup>+</sup>): m/z = 482 (M + 1).

- <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ = 9.77 (1H, br s), 8.23 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.94 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.54 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.45 – 7.36 und 7.09 – 6.76 (12H, m), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.42 (2H, s).

Weitere Beispiele gemäss der allgemeinen Arbeitsvorschrift A oder B:

Beispiel	Struktur	Masse (ES <sup>+</sup> ) : m/z =
21		502 (M+1)
22		481 (M+1)
23		496 (M+1)
24		482 (M+1)

25		462 (M+1)
26		502 (M+1)
27		501 (M+1)
28		445 (M+1)
29		459 (M+1)
30		473 (M+1)

## Pharmakologische Untersuchungen

- Kv1.5-Kanäle aus dem Menschen wurden in *Xenopus* Oozyten expremiert. Hierfür wurden zuerst Oozyten aus *Xenopus laevis* isoliert und defollikuliert.
- 5 Anschließend wurde in diese Oozyten in vitro synthetisierte Kv1.5 codierende RNA injiziert. Nach 1 - 7 Tagen Kv1.5-Proteinexpression wurden an den Oozyten mit der Zwei-Mikroelektroden Voltage-Clamp Technik Kv1.5-Ströme gemessen. Die Kv1.5-Kanäle wurden hierbei in der Regel mit 500 ms dauernden Spannungssprüngen auf 0 mV und 40 mV aktiviert. Das Bad
- 10 wurde mit einer Lösung der nachfolgenden Zusammensetzung durchspült: NaCl 96 mM, KCl 2 mM, CaCl<sub>2</sub> 1,8 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, HEPES 5 mM (titriert mit NaOH auf pH 7,4). Diese Experimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Zur Datenerhebung und Analyse wurden eingesetzt:
- 15 Geneclamp Verstärker (Axon Instruments, Foster City, USA) und MacLab D/A-Umwandler und Software (ADInstruments, Castle Hill, Australia). Die erfindungsgemäßen Substanzen wurden getestet, indem sie in unterschiedlichen Konzentrationen der Badlösung zugefügt wurden. Die Effekte der Substanzen wurden als prozentuale Inhibition des Kv1.5-Kontrollstromes berechnet, der erhalten wurde, wenn der Lösung keine
- 20 Substanz zugesetzt wurde. Die Daten wurden anschließend mit der Hill-Gleichung extrapoliert, um die Hemmkonzentrationen IC<sub>50</sub> für die jeweiligen Substanzen zu bestimmen.

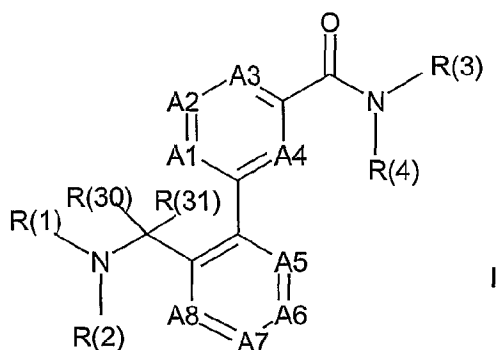
- Auf diese Weise wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen
- 25 folgende IC<sub>50</sub>-Werte bestimmt:

Beisp.	IC <sub>50</sub> [μM]	Beisp.	IC <sub>50</sub> [μM]	Beisp.	IC <sub>50</sub> [μM]	Beisp.	IC <sub>50</sub> [μM]
1	6.7	2	<100	3	<100	4	6.1
5	6	6	<100	7	<100	8	<100

Beisp.	IC <sub>50</sub> [μM]	Beisp.	IC <sub>50</sub> [μM]	Beisp.	IC <sub>50</sub> [μM]	Beisp.	IC <sub>50</sub> [μM]
9	3	10	<100	11	10	12	2.2
13	7	14	<100	15	<100	16	<100
17	<100	18	4.2	19	2	20	<100
21	5.7	22	<100	23	<100	24	<100
25	<100	26	7.4	27	6	28	4.2
29	4	30	3.1				

## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der Formel I,



5

worin bedeuten:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8

unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR<sup>5</sup>, wobei mindestens  
vier dieser Gruppen CH bedeuten;

10

R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11), C(O)NR(12)R(13) oder C(S)NR(12)R(13);  
R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

15

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) oder SO<sub>2</sub>Me  
bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5,  
6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>F,  
CHF<sub>2</sub>, OR(15), SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl,  
Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6,  
7, 8 oder 9 C-Atomen,

20

wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl  
und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind  
oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten  
ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br,  
I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe,

25

- NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5 R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub> oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 10 R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;
- 15 R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;
- R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16);  
y 0, 1, 2, 3 oder 4,  
wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO<sub>2</sub>Me bedeutet;
- 20 R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, OR(17), SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino.
- 25 R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,
- 30



- wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl  
 unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3  
 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe  
 bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,  
 5 COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3  
 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-  
 Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl  
 und Methylsulfonylamino;
- oder
- 10 R(3) CHR(18)R(19);  
 R(18) Wasserstoff oder C<sub>z</sub>H<sub>2z</sub>-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben  
 definiert ist;  
 z 0, 1, 2 oder 3;  
 R(19) COOH, CONH<sub>2</sub>, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH<sub>2</sub>OH;
- 15 R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-  
 CF<sub>3</sub> oder C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub>-Phenyl,  
 wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder  
 substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt  
 aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>,  
 20 NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl  
 mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder  
 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,  
 Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- v 0, 1, 2 oder 3;
- 25 w 0, 1, 2 oder 3;
- R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;  
 R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
- R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;  
 oder
- 30 R(3) und R(4)  
 gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine

Methylen­gruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

R(5) F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino, wobei für den Fall, dass mehrere Reste A1 bis A8 die Bedeutung CR(5) haben, die Reste R(5) unabhängig voneinander definiert sind;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

oder

R(30) und R(31)

gemeinsam eine Kette von 2 Methylen­gruppen sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in der bedeuten:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei mindestens 4 dieser Gruppen CH bedeuten;

R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, OR(15), Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten

ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe,

- NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5 R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub> oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 10 R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;
- R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;
- 15 R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16);  
y 0, 1, 2, 3 oder 4;  
wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO<sub>2</sub>Me bedeutet;
- R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, C-Atomen, CF<sub>3</sub>, OR(17), SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,
- 20 wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 25 R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,
- 30

- wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl  
 unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3  
 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe  
 bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,  
 5 COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3  
 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-  
 Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl  
 und Methylsulfonylamino;
- oder
- 10 R(3) CHR(18)R(19);  
 R(18) Wasserstoff oder C<sub>z</sub>H<sub>2z</sub>-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben  
 definiert ist;  
 z 0, 1, 2 oder 3;  
 R(19) CONH<sub>2</sub>, CONR(20)R(21), COOR(22), CH<sub>2</sub>OH;
- 15 R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C<sub>v</sub>H<sub>2v</sub>-  
 CF<sub>3</sub> oder C<sub>w</sub>H<sub>2w</sub>-Phenyl,  
 wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder  
 substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt  
 aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>,  
 20 OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>,  
 OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1,  
 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,  
 Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;  
 v 0, 1, 2 oder 3;
- 25 w 0, 1, 2 oder 3;  
 R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;  
 R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
- R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF<sub>3</sub>;
- R(5) F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1,  
 30 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,  
 Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

oder

5 R(30) und R(31)

eine Kette von 2 Methylengruppen

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

10 3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei höchstens zwei dieser Gruppen A1 - A8 Stickstoff bedeuten und mindestens 4 dieser Gruppen CH bedeuten.

15 4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass bedeuten:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei höchstens zwei dieser Gruppen Stickstoff bedeuten und mindestens 4 dieser Gruppen CH bedeuten;

R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

20 R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet;

25 R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, OR(15), Phenyl, Naphthyl, Biphenylyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

30 wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenylyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br,

- I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5 R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub> oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN,
- 10 COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(13) Wasserstoff;
- 15 R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 C-Atomen R(3);  
R(3) CHR(18)R(19);  
R(18) Wasserstoff oder C<sub>2</sub>H<sub>22</sub>-R(16);  
R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub>, OR(17),
- 20 SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend
- 25 aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- z 0, 1, 2 oder 3;
- 30 R(19) CONH<sub>2</sub>, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH<sub>2</sub>OH;  
R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C<sub>V</sub>H<sub>2V</sub>-CF<sub>3</sub> oder C<sub>W</sub>H<sub>2W</sub>-Phenyl,

- wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- v 0, 1, 2 oder 3;
- w 0, 1, 2 oder 3;
- 10 R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;  
R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
- R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;
- R(5) F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;
- 15 R(30) und R(31)  
unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl  
sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.
- 20 5. Verbindungen der Formel I nach Ansprüchen 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten:
- A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8  
unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei höchstens eine dieser Gruppen Stickstoff bedeutet und mindestens 5 dieser Gruppen CH bedeuten;
- 25 R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);  
R(9), R(10), R(11) und R(12)  
unabhängig von einander C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);
- x 0, 1, 2, 3 oder 4;
- 30 R(14)  
Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl, Naphthyl, Biphenyl,

- Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,
- wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(13) Wasserstoff;
- R(2) Wasserstoff oder Methyl;
- R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16);
- y 0, 1, 2, 3 oder 4;
- wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) bedeutet;
- R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, OR(17), SO<sub>2</sub>Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,
- wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OCF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,
- wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe



bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

- 5 R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;  
 R(5) F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;
- 10 R(30) und R(31)  
 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl;  
 sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass darin  
 15 bedeuten:

A4 CH oder Stickstoff;

A1, A2, A3, A5, A6, A7 und A8

unabhängig voneinander CH oder CR(5), wobei mindestens 5 dieser Gruppen CH bedeuten.

20

7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten:

R(1) C(O)OR(9), SO<sub>2</sub>R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

25 unabhängig voneinander C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);

x 0, 1, 2 oder 3;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9, C-Atomen, CF<sub>3</sub>, Phenyl oder Pyridyl,

30

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>,

OCF<sub>3</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder  
 Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

- R(13) Wasserstoff;
- R(2) Wasserstoff;
- 5 R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16),  
     y 0, 1 oder 2;
- R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, C-Atomen, Cycloalkyl mit, 5 oder 6 C-Atomen, CF<sub>3</sub>,  
     Phenyl, oder Pyridyl,  
     wobei Phenyl, und Pyridyl unsubstituiert sind oder  
 10 substituiert mit 1 oder 2 Substituenten, ausgewählt aus der  
     Gruppe bestehend aus F, Cl, CF<sub>3</sub>, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-  
     Atomen und Alkoxy mit 1, 2, C-Atomen;
- R(4) Wasserstoff;
- R(5) F, Cl, CF<sub>3</sub>, CN, COOMe, CONH<sub>2</sub>, COMe, NH<sub>2</sub>, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-  
 15 Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;
- R(30) und R(31)  
     unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl.

8. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass darin  
 20 bedeuten:

- R(1) C(O)OR(9) oder COR(11);  
     R(9) und R(11)  
     unabhängig voneinander C<sub>x</sub>H<sub>2x</sub>-R(14);  
     x 0, 1, 2 oder 3;
- 25 R(14) Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen oder Phenyl,  
     wobei Phenyl unsubstituiert sind oder substituiert mit  
     1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe  
     bestehend aus F, Cl, Br, I, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, OH, Alkyl mit  
     1, 2, 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-  
 30 Atomen;
- R(2) Wasserstoff
- R(3) C<sub>y</sub>H<sub>2y</sub>-R(16);

- y 0, 1 oder 2;  
R(16) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen,  
Phenyl oder Pyridyl,  
wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert  
mit 1, 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe  
bestehend aus F, Cl, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub>, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-  
Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;  
R(4) Wasserstoff,  
R(5) F, Cl, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;  
10 R(30) und R(31)  
Wasserstoff.

9. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis  
8 und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze zur Anwendung als  
15 Arzneimittel.

10. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge  
mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der  
Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon  
20 als Wirkstoff, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und  
Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch einem oder mehreren anderen  
pharmakologischen Wirkstoffen.

11. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren  
25 der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes  
davon zur Herstellung eines Medikaments mit K<sup>+</sup>-Kanal-blockierender  
Wirkung zur Therapie und Prophylaxe von K<sup>+</sup>-Kanal medierten Krankheiten.

12. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren  
30 der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes  
davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von  
Herzrhythmusstörungen, die durch Aktionspotential-Verlängerung behoben

werden können.

13. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes  
5 davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Reentry-Arrhythmien.

14. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes  
10 davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von supraventrikulären Arrhythmien.

15. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes  
15 davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern.

16. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes  
20 davon zur Herstellung eines Medikamentes zur Terminierung von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern (Kardioversion).

17. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der  
25 Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon sowie eines IKr-Kanalblockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

18. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge  
30 mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon

sowie eines IKs-Kanalblockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

19. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge
- 5 mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon sowie eines Beta-blockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No  
 PCT/EP 01/13294

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

 IPC 7 C07C271/22 C07C235/34 C07D213/79 C07D213/81 C07D213/82  
 A61K31/325 A61K31/4402 A61K31/4406 A61P9/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, A	WO 01 25189 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 12 April 2001 (2001-04-12) abstract	1, 10-19
A	BRANDMEIER ET AL: "Antiparallel.beta.-sheet conformation in cyclopeptides containing a pseudo-amino acid with a biphenyl moiety" HELVETICA CHIMICA ACTA, VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA. BASEL, CH, vol. 77, no. 1, 1994, pages 70-85, XP002159083 ISSN: 0018-019X page 71; examples 5-8 --- -/--	1, 10-19



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

7 March 2002

Date of mailing of the international search report

14/03/2002

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Zervas, B

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In International Application No

PCT/EP 01/13294

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 631 293 A (KLEEMANN HEINZ-WERNER ET AL) 20 May 1997 (1997-05-20) examples column 6, line 34 -column 8, line 27 ----	1,10-19
A	US 5 670 525 A (URBAHNS KLAUS ET AL) 23 September 1997 (1997-09-23) examples II,IV,13,20,30; tables 3,5 -----	1,10-19

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In al. Application No

PCT/EP 01/13294

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0125189	A	12-04-2001	DE 19947457 A1	05-04-2001
			AU 7777800 A	10-05-2001
			WO 0125189 A1	12-04-2001
US 5631293	A	20-05-1997	DE 4432101 A1	14-03-1996
			AT 178315 T	15-04-1999
			AU 695234 B2	06-08-1998
			AU 3050695 A	21-03-1996
			CA 2157859 A1	10-03-1996
			CN 1127749 A ,B	31-07-1996
			CZ 9502317 A3	13-03-1996
			DE 59505487 D1	06-05-1999
			DK 700899 T3	18-10-1999
			EP 0700899 A1	13-03-1996
			ES 2131241 T3	16-07-1999
			FI 954192 A	10-03-1996
			GR 3030365 T3	30-09-1999
			HU 72629 A2	28-05-1996
			JP 8092196 A	09-04-1996
			NO 953553 A	11-03-1996
			NZ 272947 A	28-10-1996
			PL 310343 A1	18-03-1996
			RU 2154055 C2	10-08-2000
			SI 9500282 A ,B	30-04-1996
			TW 419455 B	21-01-2001
			ZA 9507550 A	17-04-1996
US 5670525	A	23-09-1997	DE 4430638 A1	07-03-1996
			AU 697552 B2	08-10-1998
			AU 3020595 A	14-03-1996
			CN 1127114 A	24-07-1996
			CZ 9502198 A3	13-03-1996
			EE 9500059 A	15-04-1996
			EP 0705820 A1	10-04-1996
			FI 954007 A	01-03-1996
			HU 74618 A2	28-01-1997
			IL 115072 A	31-12-1999
			JP 8067670 A	12-03-1996
			NO 953367 A	01-03-1996
			NZ 272851 A	27-07-1997
			PL 310145 A1	04-03-1996
			RU 2154635 C2	20-08-2000
			SK 106595 A3	08-01-1997
			TW 419464 B	21-01-2001
			ZA 9507187 A	17-04-1996



## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/13294

## A. KLASSTIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C271/22 C07C235/34 C07D213/79 C07D213/81 C07D213/82  
A61K31/325 A61K31/4402 A61K31/4406 A61P9/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,A	WO 01 25189 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 12. April 2001 (2001-04-12) Zusammenfassung	1,10-19
A	BRANDMEIER ET AL: "Antiparallel.beta.-sheet conformation in cyclopeptides containing a pseudo-amino acid with a biphenyl moiety" HELVETICA CHIMICA ACTA, VERLAG HELVETICA CHIMICA ACTA. BASEL, CH, Bd. 77, Nr. 1, 1994, Seiten 70-85, XP002159083 ISSN: 0018-019X Seite 71; Beispiele 5-8	1,10-19

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

- \*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- \*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- \*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- \*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- \*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

7. März 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

14/03/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Zervas, B

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie <sup>a</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 631 293 A (KLEEMANN HEINZ-WERNER ET AL) 20. Mai 1997 (1997-05-20) Beispiele Spalte 6, Zeile 34 -Spalte 8, Zeile 27 -----	1,10-19
A	US 5 670 525 A (URBAHNS KLAUS ET AL) 23. September 1997 (1997-09-23) Beispiele II,IV,13,20,30; Tabellen 3,5 -----	1,10-19

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/13294

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0125189 A	12-04-2001	DE 19947457 A1	05-04-2001
		AU 7777800 A	10-05-2001
		WO 0125189 A1	12-04-2001
US 5631293 A	20-05-1997	DE 4432101 A1	14-03-1996
		AT 178315 T	15-04-1999
		AU 695234 B2	06-08-1998
		AU 3050695 A	21-03-1996
		CA 2157859 A1	10-03-1996
		CN 1127749 A ,B	31-07-1996
		CZ 9502317 A3	13-03-1996
		DE 59505487 D1	06-05-1999
		DK 700899 T3	18-10-1999
		EP 0700899 A1	13-03-1996
		ES 2131241 T3	16-07-1999
		FI 954192 A	10-03-1996
		GR 3030365 T3	30-09-1999
		HU 72629 A2	28-05-1996
		JP 8092196 A	09-04-1996
		NO 953553 A	11-03-1996
		NZ 272947 A	28-10-1996
		PL 310343 A1	18-03-1996
		RU 2154055 C2	10-08-2000
		SI 9500282 A ,B	30-04-1996
		TW 419455 B	21-01-2001
		ZA 9507550 A	17-04-1996
US 5670525 A	23-09-1997	DE 4430638 A1	07-03-1996
		AU 697552 B2	08-10-1998
		AU 3020595 A	14-03-1996
		CN 1127114 A	24-07-1996
		CZ 9502198 A3	13-03-1996
		EE 9500059 A	15-04-1996
		EP 0705820 A1	10-04-1996
		FI 954007 A	01-03-1996
		HU 74618 A2	28-01-1997
		IL 115072 A	31-12-1999
		JP 8067670 A	12-03-1996
		NO 953367 A	01-03-1996
		NZ 272851 A	27-07-1997
		PL 310145 A1	04-03-1996
		RU 2154635 C2	20-08-2000
		SK 106595 A3	08-01-1997
		TW 419464 B	21-01-2001
		ZA 9507187 A	17-04-1996